Nicht f. d. Austausch

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER CHARITÉ BERLIN
DIREKTOR: PROF. DR. G. v. BERGMANN

ÜBER DIE ANÄMIE BEI RATTEN NACH VITAMIN A-ÜBERDOSIERUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

VORGELEGT VON

WILHELM PAPKE
AUS SOBBOWITZ (FREIE STADT DANZIG)

TAG DER PROMOTION: 12. NOVEMBER 1937

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

M 338

Gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. *Siebeck*
Referent: Priv.-Doz. Dr. *Rühl*
Korreferent: Prof. Dr. *von Bergmann*

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus „Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin“
Bd. 101, Heft 5/6.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535702_0200

(Aus der II. Medizinischen Klinik der Charité Berlin
[Direktor: Prof. Dr. *G. v. Bergmann*].)

Über die Anämie bei Ratten nach Vitamin A-Überdosierung[1].

Von

Wilhelm Papke.

(Eingegangen am 16. Juli 1937.)

Zur Fragestellung. Hoff und *Jeddeloh* (*H.* u. *J.*) hatten 1934 nach Verabfolgung hoher Dosen von Vitamin A in Form von Vogan neben schon früher bekannten Knochenveränderungen das Auftreten einer „progredienten Anämie" beobachtet und darüber 1935 berichtet. Ihre Untersuchungen beschränkten sich jedoch bezüglich der Anämie auf die Hämoglobin- und Erythrocytenzahlen, sowie das Differentialblutbild, so daß *die Art* der Anämie, die auch nicht weiter erörtert wurde, daraus nicht mit Sicherheit hervorging.

Da ein günstiger Einfluß des Vogans bei Anämien beobachtet worden war *(Rossi)* folgerten *H.* u. *J.*, daß bei der Überdosierung des Vitamins A eine Umkehr der Wirkung stattfindet: „Gewichtsstillstand, entzündliche Augenveränderungen, Anämie, werden durch Fehlen von A hervorgerufen, durch therapeutische Dosen beseitigt, durch hochgradige Überdosierung aber wiederum experimentell herbeigeführt".

Demnach nahmen die Autoren einen sehr wesentlichen Einfluß des Vitamins A auf die Blutbildung an.

Da als Wirkstoffe der Blutbildung heute nur der Leber- bzw. Magenstoff, der Vitamin B 2-Komplex und das Eisen-Kupfer bekannt sind, erschien es bemerkenswert, daß nunmehr durch das Vitamin A irgendein Einfluß auf das rote Blutbild ausgeübt werden sollte. Die *Aufgabe dieser Arbeit bestand* deshalb *darin,* nach Bestätigung der Befunde von *H.* u. *J.*, *die Art der durch das Vogan bewirkten Anämie festzustellen,* um dadurch ein Urteil darüber zu gewinnen, ob eine direkte oder indirekte, schädigende oder fördernde Wirkung des Vitamins A auf die Blutbildung anzunehmen ist.

Über das *Vogan* als Träger des Vitamins A ist vorauszuschicken, daß das Präparat (Merck) ein öliges Konzentrat des Vitamins A aus der Leber von Seefischen darstellt. Es soll in einem Kubikzentimeter 40000 biologische Ratteneinheiten des Vitamins A enthalten. Leider stellt das Vogan keine reine Lösung des Vitamins A dar, wodurch die spätere Auswertung der Ergebnisse erschwert wird. Neben dem Vitamin A enthält es noch das Vitamin D, und zwar pro Kubikzentimeter 3000 Ratten-

[1] Dissertation der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

einheiten. Das Lösungsmittel der beiden fettlöslichen Vitamine A und D ist im Vogan das Erdnußöl, das deswegen auch den Kontrolltieren gegeben wurde.

Technik und Gang der Versuche. Als *Versuchstiere* wurden zunächst etwa 6 Monate alte, noch wachsende *Ratten* von 150—200 g Gewicht benutzt und mit diesen 2 Versuchsreihen nacheinander durchgeführt. Zu jedem der Versuche nahmen wir 8 Tiere, von denen 4 das Vogan und 4 als Kontrolltiere die gleiche Menge Erdnußöl bekamen. Das Vogan wurde durch eine Sonde (wie auch von *H.* u. *J.* angegeben) in den Magen gespritzt und als Sonde das vordere Ende eines Ureterenkatheters benutzt. Bei dem 1. Versuch wurden in den ersten 14 Tagen täglich $^1/_2$ ccm Vogan, in der 3. Woche 1 ccm, in der 4. Woche 2 ccm täglich verabfolgt; im 2. Versuch wurden 3 Wochen lang täglich 1 ccm und in der 4. Woche 2 ccm gegeben. Die Ernährung der Tiere war die übliche: Brotreste, Hafer, Wasser.

Beide Versuche verliefen bezüglich der Blutveränderung wie auch des sonstigen Verhaltens der Versuchstiere ergebnislos, so daß sie nach 4wöchiger Dauer abgebrochen wurden. Während der Versuche wurden der Hämoglobingehalt, die Erythrocyten-, Leukocyten- und Reticulocytenzahl wiederholt bestimmt und Blutausstriche untersucht. Die Blutentnahme geschah durch Anstich der dorsal rechts und links verlaufenden Schwanzvenen.

Für die folgenden Versuche benutzten wir entsprechend den Angaben von *H.* u. *J.* 5wöchige Ratten von etwa 30 g Gewicht. Das Vogan wurde auch diesen kleinen Ratten wieder mittels Magensonde verabfolgt, wobei natürlich besonders behutsam verfahren wurde. Ein Gehilfe hielt dabei die Ratte mit der rechten Hand an der Nackenhaut, während er mit der linken mittels Pinzette die Zahnreihen öffnete. Die Sondierung gelang am besten bei schräger Einführung der etwas zurecht gebogenen Sonde über die rechte oder linke Seite der Zungenwurzel. — Nachdem 2 Versuche mit je 8 Tieren, von denen wieder 4 Kontrolltiere waren, eindeutige Schädigungen durch das Vogan zeigten (Spontanfrakturen, Hb-Senkung, Exitus), während die Kontrolltiere gesund blieben, wurde ein 3. Versuch mit 8 5wöchigen Ratten aus einem Wurf durchgeführt. Bei den 4 Kontrolltieren wurde diesmal nur die Gewichtsentwicklung verfolgt, ohne daß Erdnußöl gegeben wurde. — *Die Befunde dieser 3. Versuchsreihe liegen der Schilderung der Ergebnisse und den beiden Tabellen zugrunde.* — Da im 2. Versuch nach Verabfolgung von 1 ccm Vogan täglich bereits am 4. Tag der 1. Exitus eintrat, gaben wir im 3. Versuch nur $^1/_2$ ccm täglich. Eine der 4 Ratten kam trotzdem vor der beabsichtigten Sektion zum Exitus und war für die histologischen Untersuchungen nicht mehr verwendbar.

Untersuchungsmethoden.

Neben der Beobachtung des äußeren Verhaltens und zweitägiger bis täglicher Gewichtskontrolle der Versuchstiere fanden regelmäßige Blutuntersuchungen statt. Im 3. Versuch wurde absichtlich die erste Blutkontrolle erst nach Ablauf von 8 Tagen vorgenommen, um nicht durch zu häufige Blutentnahmen die Tiere zu schwächen oder gar eine Anämie herbeizuführen. Die in den beiden ersten Versuchsreihen vorgenommene Hb.- und Erythrocytenbestimmung der Kontrolltiere bewies, daß die Blutentnahme als solche keinen Schaden setzt. (Die Gesamtblut-

menge solcher rund 30 g schwerer Ratten beträgt schätzungsweise nur 1,5 ccm). Die Blutentnahme selbst war bei diesen kleinen Ratten leichter durch Coupierung der äußersten Schwanzspitze als durch Venenpunktion zu bewerkstelligen.

Zur Hb.-Bestimmung benutzten wir das Sahli-Hämometer, und zwar immer das gleiche Instrument. Vergleichende Messungen mit dem *Autenrieth*schen Hämometer ergaben praktisch genaue Übereinstimmung der Werte, so daß die angegebenen Sahliwerte für das Hb als Prozentzahlen zu nehmen sind. Die Erythrocytenzählung wurde mit der Reticulocytenzählung kombiniert und zu dem Zweck das Blut mit einer Normosallösung nach *Straub* (Brillantkresylblau 0,05, Normosallösung ad 100) an Stelle der *Hayem*schen Lösung verdünnt. Nach einer Viertelstunde wurden zuerst die Erythrocyten, dann die Reticulocyten der ganzen Kammer *(Thoma-Zeiß)* ausgezählt und dadurch die Prozentzahlen der Reticulocyten ermittelt.

Die Färbung der Blut- wie auch der Knochenmarkausstriche geschah nach *Giemsa*.

Der Ausschließung eines gesteigerten Zerfalls der Erythrocyten als Ursache der Anämie sollte die Bestimmung des Bilirubingehaltes im Serum der getöteten Tiere dienen. Jedoch ergab sich bereits bei dem 1. Versuch, daß die nach Dekapitation erhaltene Blutmenge nicht genügend Serum für die Untersuchung lieferte. Bei der 3. Versuchsreihe wurde deshalb im anämischen Stadium vor der Tötung der Urobilinogengehalt des Harnes der kranken und gesunden Tiere untersucht. Die Ratten wurden zu dem Zwecke einzeln über Nacht in Glasgefäße mit Drahtnetzboden gesetzt, unter dem sich ein Trichter zum Auffangen des Harns befand. Die geschädigten Ratten sonderten nur wenige Tropfen Harn ab. — Nach der Tötung erfolgte die Sektion zur Feststellung etwaiger Organveränderungen. Dabei wurden Milz und Leber für die histologische Untersuchung auf Hämosiderin entnommen und die beiden Oberschenkelknochen herauspräpariert. Einer derselben wurde für die spätere histologische Schnittuntersuchung (nach Entkalkung und Einbettung in Gelatine) verwandt. Aus dem 2. Femur wurden sofort Knochenmarkausstriche gefertigt. Da das Mark der Ratten wenig flüssig ist, mißlang leider der Versuch, Ausstriche zwecks Darstellung der Reticulocyten mit Brillantkresylblau herzustellen.

In der 3. Versuchsreihe wurden zu Beginn und Ende derselben Röntgenaufnahmen der Versuchstiere zum Nachweis der aufgetretenen Frakturen angefertigt.

Ergebnisse der Versuche.

Versuche mit älteren Ratten. Als bemerkenswertes Ergebnis muß zunächst hervorgehoben werden, daß — wie bereits erwähnt — die Versuche mit den zwar noch im Wachstum befindlichen aber *älteren Ratten* völlig reaktionslos verliefen. Die Tiere zeigten äußerlich in ihren Bewegungen, im Haarkleid, an den Konjunktiven keinerlei Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren. Sie nahmen an Gewicht gleichmäßig zu und im Blutbild traten keine Veränderungen ein. Der Hb.-Gehalt betrug 85—90% zu Beginn und Ende des Versuches. Die Erythrocytenzahlen bewegten sich um die für Ratten normalen Werte (6—9 Millionen). Der Färbeindex lag bei 0,5—0,7. Die Reticulocytenzahlen schwankten zwischen 0,5 und 4%. Einer Anregung von *Kinkel* folgend, wurden die Reticulocytenzahlen nach erstmaliger Eingabe von 1 ccm Vogan in zunächst kürzeren ($^1/_4$ Stunde) dann längeren Zeitabständen innerhalb 24 Stunden verfolgt, jedoch auch dabei keine Veränderungen im Sinne einer Reticulocytenkrise festgestellt.

Versuche mit jüngeren Ratten. Im Gegensatz zu diesem Ausbleiben einer Wirkung des Vogans bei den älteren Ratten stand die Auswirkung des Vogans bei den etwa 5 Wochen alten Tieren.

Folgende Beobachtungen wurden bezüglich des *äußeren Verhaltens* der Versuchstiere gemacht:

Die mit Erdnußöl gefütterten Kontrolltiere (Nr. 5—8 der Tabelle) nahmen in den ersten Tagen etwas an Gewicht ab, ohne im äußeren Verhalten irgendwelche Besonderheiten zu zeigen. Durchfälle wurden bei ihnen nicht beobachtet. Vom 4.—6. Tag an gleichmäßige Gewichtszunahme. Die im Verhältnis zu ihrer Größe außerordentlich hohe Fettmenge von $^1/_2$ ccm hatte mithin keine schädlichen Folgen. Bei den mit Vogan gefütterten Tieren (Nr. 1—4) ging die Gewichtsabnahme weiter, bzw. es trat schließlich Gewichtsstillstand ein. Zeitweise war der Kot durchfällig und ölig. Etwa am 4. Tag begann das Fell struppig zu werden. Die Ursache war jedoch augenscheinlich keine innere, denn die Erscheinung begann am Unterbauch und verbreitete sich von dort, begünstigt durch das dichte Zusammenliegen gerade dieser Tiere, über das übrige Fell. Der ölige, durchfällige Kot war offensichtlich die Ursache. Bei den Tieren der länger durchgeführten 1. und 3. Versuchsreihe war in den letzten Tagen die Bauchhaut fast frei von Haaren.

Am 4. bis 6. Tag fiel in allen 3 Versuchsreihen auf, daß die Bewegungen der Tiere steifer wurden. Die Hinterfüße erschienen etwas durchgebogen; die Tiere waren langsamer, bewegten sich weniger und spielten nicht, wie die Kontrolltiere. Die Ratten des 1. Versuchs erschienen im ganzen etwas widerstandsfähiger. Im 3. Versuch traten sehr früh *Spontanfrakturen* auf. Am 4. Tag schonte Ratte Nr. 2 erstmalig rechts hinten, die 3 anderen Tiere folgten mit verschieden lokalisierten Frakturen an der vorderen und hinteren Extremität innerhalb der nächsten 3 Tage. Nach Eintritt weiterer Frakturen zeigten die Gliedmaßen zum Teil groteske Stellungen. Dabei hatte die Freßlust der Tiere offensichtlich nicht nachgelassen; jedoch bestand der Eindruck, als ob sie beim Nagen behindert waren, was teils durch die allgemeine Schwäche, teils durch eine mangelnde Festigkeit der Kiefer bedingt schien. Ratte Nr. 3 des 3. Versuchs war bis zuletzt verhältnismäßig lebhaft und wenig behindert.

Die *Röntgenaufnahmen* der 3. Versuchsreihe zeigten bei allen Tieren am 10. Tag mehrfache Frakturen, die vorwiegend unterhalb des Tibiakopfes lagen; aber auch Femur und Humerus waren betroffen, während Radius und Ulna meist verbogen erschienen.

Im Vergleich mit der schweren Schädigung, die schon der äußere Zustand der Tiere darbot, waren die *Veränderungen des Blutbildes* nicht so eindrucksvoll. Die Hb- und Erythrocytenzahlen (Befunde des letzten Versuchs) lagen bei diesen 5wöchigen Ratten schon vor der ersten Verabfolgung von Vogan *zu Beginn* des Versuchs unter den Werten, die bei den älteren Ratten festgestellt wurden und nach der Literatur *(Klieneberger)* bekannt sind (es scheint sich dabei um eine physiologische Anämie — s. *Rominger, Meyer, Bomskov* — zu handeln), während der Färbeindex etwas höher war. Die Hb.-Werte betrugen zwischen 68 und 83%, die Erythrocytenzahlen 4,7—5,5 Millionen, der Färbeindex 0,6—0,8. Bei der am *8. Tag* vorgenommenen Blutkontrolle war das Hb. um 4—20% gesunken, die Erythrocytenzahl zeigte keine eindeutigen Veränderungen, der F.I. schwankte entsprechend. Die Leukocyten erschienen etwas

Tabelle 1a. Entwicklung des Gewichtes und des roten Blutbildes der Ratten mit Vogan.

Nr. des Tieres		Tag der Untersuchung				
		1.	8.	12.	15.	
1	Gewicht . . .	33	32	32	30	
	Hämoglobin . .	75	55	53	49	
	Erythrocyten .	4,7	5,3	4,8	4,3	
	Färbeindex . .	0,8	0,5	0,6	0,6	
	Reticulocyten .	7	12	7,5	9	
2	Gewicht . . .	35	32	31	25	
	Hämoglobin . .	68	64	62	+	
	Erythrocyten .	5,5	5,7	5,8	+	
	Färbeindex . .	0,6	0,6	0,5	+	
	Reticulocyten .	13	5	4	+	
3	Gewicht . . .	32	31	31	33	
	Hämoglobin . .	83	69	62	58	
	Erythrocyten .	5,2	4,6	6,0	4,6	
	Färbeindex . .	0,8	0,7	0,5	0,6	
	Reticulocyten .	10	5	7	2,5	
4	Gewicht . . .	32	30	29	23	
	Hämoglobin . .	74	67	56	54	
	Erythrocyten .	5,0	4,9	4,4	5,9	
	Färbeindex . .	0,7	0,7	0,6	0,5	
	Reticulocyten .	9	2	2,5	4	
	Durchschnittszahlen von 1—4 bzw. 1—3.					
1—4	Gewicht . . .	33	32	31	28	
	Hämoglobin . .	75	64	58	54	
	Erythrocyten .	5,1	5,1	5,2	4,9	
	Färbeindex . .	0,7	0,6	0,6	0,6	
	Reticulocyten .	9,8	6	5,1	5,2	

Tabelle 1b. Gewichtsentwicklung der Kontrolltiere.

Nr.		Tag der Wägung				
		1.	8.	12.	15.	
5		35	38	40	42	
6		32	39	42	44	Weitere
7		32	35	36	38	Zunahme
8		28	30	32	35	

vermehrt, das Differentialblutbild ergab jedoch eine bedeutende Zunahme der Segmentkernigen, so daß das normalerweise lymphatische weiße Blutbild der Ratten sich dem Myeloischen näherte. Die Reticulocyten waren bei Ratte 1 unwesentlich vermehrt, bei 2—4 vermindert.

Die Blutuntersuchungen am *12. und 15. Tage* (vor der Sektion) zeigten weiteres Fortschreiten der genannten Veränderungen, das Hb. war am 15. Tag um 20—26% gesunken, die Erythrocytenzahl nicht deutlich beeinflußt, der F.I. im ganzen etwas niedriger. Das Differentialblutbild wies eine noch stärkere Verschiebung nach der myeloischen Seite

auf, indem im Sinne einer Linksverschiebung Stabkernige und jugendliche Formen der Leukocyten mit blassen, undifferenzierten bandartigen Kernen auftraten. Die Reticulocytenzahlen lagen bei Nr. 2—4 wieder unter den Anfangswerten und waren nur bei Nr. 1 gleich hoch oder unwesentlich höher. — „Erythroblasten" wurden in den Blutausstrichen der Vogantiere niemals beobachtet. Normoblasten traten so selten und vereinzelt (auch in den letzten Ausstrichen vor der Sektion) auf, daß dem keine Bedeutung zuzumessen war, besonders, da sie sich auch bei den Kontrolltieren gelegentlich fanden. — Anisocytose und Polychromasie wurden gleichfalls bei kranken und gesunden Tieren beobachtet.

Tabelle 2. Entwicklung des weißen Blutbildes der Ratten mit Vogan.

Nr. des Tieres	Blutelemente	Tag der Untersuchung			
		1.	8.	12.	15.
1	Eosinophile . .	1	—	—	4
	Jugendliche . .	—	—	12	8
	Stabkernige . .	—	—	4	3
	Segmentkernige	15	60	30	68
	Lymphocyten .	84	40	54	17
2	Eosinophile . .	—	—	—	+
	Jugendliche . .	—	—	—	+
	Stabkernige . .	—	—	4	+
	Segmentkernige	26	47	60	+
	Lymphocyten .	74	53	36	+
3	Eosinophile . .	—	—	1	—
	Jugendliche . .	—	—	—	—
	Stabkernige . .	—	—	2	4
	Segmentkernige	22	42	47	36
	Lymphocyten .	78	58	50	60
4	Eosinophile . .	—	—	—	—
	Jugendliche . .	—	—	—	32
	Stabkernige . .	—	—	1	8
	Segmentkernige	18	44	52	22
	Lymphocyten .	82	56	47	38

Außerhalb der laufenden Versuche wurde auch jetzt wieder die Reticulocytenzahl bei 2 besonderen 5wöchigen Tieren mehrmals in kürzeren und längeren Zeitabständen nach der Voganeinspritzung untersucht. Auch hier war keine akute Wirkung festzustellen.

Auf die beabsichtigte Untersuchung des Serum-Bilirubingehaltes zwecks *Ausschließung eines gesteigerten Erythrocytenabbaus* als Ursache der Anämie mußte verzichtet werden, da die Blutmenge der kleinen Tiere zu gering war. Statt dessen wurde der Urobilinogengehalt des Harns geprüft. Bei den Kontrolltieren, die sehr reichlich Harn absonderten, war die Reaktion deutlich in der Kälte und Wärme positiv, bei den Vogantieren dagegen nur in der Wärme positiv. Die kranken Tiere sonderten nur wenige Tropfen Harn ab, die mit Aqua dest. auf 2—3 ccm aufgefüllt wurden. Trotzdem war der Farbumschlag in der Wärme deutlich.

Bei der *Sektion* fiel zunächst der Fettreichtum der Leber aller Tiere, auch der Kontrolltiere, auf. Aorta, Lungen und Darm zeigten makroskopisch nichts Auffälliges. Insbesondere waren an Lungen und Darm keine entzündlichen Erscheinungen oder Blutungen festzustellen. Die histologische Untersuchung der Leber und Milz auf Hämosiderinablagerungen ergab im Gegensatz zu den Beobachtungen von *Laubmann, Strauß* und letzthin *Wenzel* kein pathologisches Auftreten von Hämosiderin.

Bei den nach Entkalkung gefertigten *Femurlängsschnitten* der Ratten 1, 3 und 4 fiel als erstes das fast völlige Fehlen der Fettvakuolen auf. Fettmark war nur in ganz geringen Resten zu finden. Während die Schnitte eines Kontrolltieres ein gleichmäßiges und reich mit Fettvakuolen durchsetztes und dadurch porös erscheinendes Mark zeigten, wie es normal ist, waren die Schnitte der kranken Tiere gleichmäßig dicht mit kleinen Zellen ausgefüllt.

Die Compacta erschien aufgelockert durch Stränge plasmareicher Zellen. Die Spongiosa war bei den Kontrolltieren gut ausgebildet, bei den kranken Tieren nur spärlich entwickelt oder sie fehlte, oder es fanden sich Ansätze dazu in Gestalt plump aussehender Sprossungen von der Compacta her. — Die Wachstumszonen zeigten keine Veränderungen.

Die Musterung der *Knochenmarkausstriche* ergab zunächst keine auffallenden Veränderungen oder gröberen Unterschiede. Die Zellartenverteilung entsprach den Befunden, wie sie z. B. *Klieneberger* mitteilt. Dann fiel aber doch auf, daß die Ausstriche der Vogantiere verhältnismäßig mehr jugendliche Erythroblasten zeigten, und daß diese nur basophiles Plasma (Proerythroblasten) hatten, während die Erythroblasten der Kontrolltiere blasses oder rötliches Plasma aufwiesen, also mehr Normoblastencharakter hatten. Bei der vorgenommenen Auszählung der reifsten Erythroblasten und der übrigen vorhandenen Zellen in mehreren Gesichtsfeldern betrug das Verhältnis derselben zueinander etwa 400—1000/1000 bei den geschädigten und etwa 100—400/1000 bei den anderen Ratten. Von der Angabe genauerer Zahlen muß wegen der quantitativ wenig zuverlässigen Methode Abstand genommen werden.

Erörterung der Ergebnisse. Durch diese Befunde werden die Ergebnisse von *H.* u. *J.*, nämlich Gewichtsabnahme, Spontanfrakturen und zunehmende Anämie im wesentlichen bestätigt. Beachtenswerterweise wurden nur die auch von *H.* u. *J.* verwandten 5wöchigen Ratten durch das Vogan geschädigt. Die zu den Spontanfrakturen führenden Knochenveränderungen waren schon früher von *Collazo, Strauß* und *Bomskov* beobachtet und bezüglich ihres ursächlichen Zusammenhanges von *Bomskov-Seemann* erörtert worden.

Die Anämie erreichte in unseren Versuchen bezüglich der Hb-Werte nicht die von *H.* u. *J.* angegebenen niedrigeren Werte, vielleicht, weil zwecks Gewinnung einwandfreier Knochenmarkausstriche der Exitus nicht abgewartet wurde. Im Gegensatz zu *H.* u. *J.* wurde auch das Auftreten „großer Mengen" von Erythro- und Normoblasten vermißt. Abgesehen davon, daß es keine Methode gibt, mittels deren Normoblasten auf Einerzahlen genau pro Kubikzentimeter ausgezählt oder berechnet werden können, würde jedoch bei der von *H.* u. *J.* angegebenen Höchstzahl von 5392 Normoblasten im Kubikmillimeter nur etwa ein Normoblast auf 1000 Rote entfallen. Dieses kann nicht als pathologische Vermehrung angesehen werden. Auch *Klieneberger* gibt an, daß bei jungen

Ratten „Normoblasten im strömenden Blut häufiger und relativ zahlreicher angetroffen" werden. Das vermehrte Auftreten von Normoblasten wäre mit unseren Beobachtungen auch nicht in Übereinstimmung zu bringen, da die sich ergebende und jetzt zu erörternde Form der Anämie dagegenspricht.

Zwecks Differenzierung der Anämie mögen die entsprechenden Befunde noch einmal zusammengefaßt werden.

I. Im peripheren Blut,
   1. verminderter Hb.-Wert,
   2. schwankende, nicht deutlich verminderte Erythrocytenzahl,
   3. gesunkener, bzw. normal gebliebener Färbeindex,
   4. kein vermehrtes Auftreten von Normoblasten,
   5. Sinken bis Gleichbleiben der Reticulocytenzahlen.

II. Im Knochenmark, bzw. in den Knochenschnitten,
   1. Hyperplasie (Schwund des Fettmarkes),
   2. relative Zunahme der jugendlichen Erythroblasten,
   3. Verminderung von Normoblasten.

III. Im Harn keine Urobilinogenvermehrung, in Leber und Milz kein Auftreten von Hämosiderin.

Daraus ergibt sich: Es handelt sich in bezug auf das strömende Blut zunächst um eine hypochrome Anämie (I, 1—3). Als Ursache derselben kommt 1. ein vermehrter Abbau der Erythrocyten einerseits, 2. verminderter Ersatz andererseits in Frage. Nach dem Befund zu III fehlen die Zeichen vermehrten Abbaues, da das Urobilinogen nicht vermehrt ist und Hämosiderin in den Organen nicht entsprechend nachzuweisen war. Heranzuziehen wäre hierzu die Feststellung von *Bomskov* und *Sievers*, die bei ihren Untersuchungen des Blutes nach Voganüberdosierung keine Bilirubinvermehrung fanden (Jugularisausblutung in Narkose). Hämolyse und gesteigerter Zerfall können mithin als Ursache der Anämie ausgeschlossen werden, und es kommt nur ein vermindertes Angebot von seiten der Blutbildungsstätten in Frage. Bereits im strömenden Blut läßt das Verhalten der Reticulocyten (I, 5) auf Störungen im Sinne einer Ausschwemmungshemmung im Knochenmark schließen; in diesem aber zeigt nun der Schwund des Fettgehalts eine vermehrte Regeneration, während das Fehlen orthochromatischer und das vermehrte Auftreten jugendlicher (basophiler) Erythroblasten als Reifungsstörung zu deuten ist. Der Befund zu II, 2 wäre wegen des der Methode anhaftenden Mangels an quantitativer Exaktheit nur mit Einschränkung zu bewerten, jedoch bildet in diesem Zusammenhang der Befund der Knochenschnittpräparate eine wertvolle Ergänzung, da der Schwund des Fettgewebes eindeutig mit einer Hypertrophie des Markes und damit einer quantitativen Zunahme der blutbildenden Zellen einhergeht.

In ihrer Gesamtheit würden mithin die geschilderten Befunde die vorliegende Anämie als eine *hypochrome Anämie* mit *hyperplastischem Knochenmark* bei vorhandener *Reifungsstörung* und *Ausschwemmungshemmung* ansprechen lassen.

Dabei muß unentschieden bleiben, welche der beiden Erscheinungen der Hyperplasie oder der Reifungsstörung primärer Natur ist. Die Hyperplasie könnte einerseits Ursache, andererseits Folge der Reifungsstörung sein. Wenn in der Hyperplasie als einer überstürzten Neubildung von Blutzellen das Primäre gesehen wird, wäre die Reifungsstötung [vgl. unseren Befund (II, 2) reichlicher, Hb.-armer Erythroblasten] dadurch zu erklären, daß infolge der übersteigerten Erythropoese nicht genügend Hb.-bildendes Material zur Verfügung steht. Andererseits kann das Ausbleiben der Hb.-Einlagerung als primäre Ursache der Reifungsstörung (mit der Hyperplasie als sekundärer Anhäufungserscheinung der unreifen Zellen) auch nicht ganz abgelehnt werden, da ja auch bei der hypochromen Anämie, die auf die Eisentherapie anspricht, hypertrophisches rotes Mark vorhanden ist. Hier ergibt sich mithin ein Circulus vitiosus der wechselseitigen Bedingtheit von Hyperplasie und Reifungsstörung.

Mit der gegebenen Definition der hier vorliegenden Anämie könnte die Aufgabe dieser Arbeit als erledigt angesehen werden, wenn nicht die Frage nach der *Ursache* der Hyperplasie wie auch der Reifungsstörung weiter bestände. Denn es bleibt nun zu erörtern, wie diese *Wirkung des Vogans* erklärt werden kann und welche Rolle das *Vitamin A* dabei spielt.

Von vornherein ist die Klärung dadurch erschwert, daß das Vogan kein reines Vitamin A darstellt, kein synthetisches Produkt ist, sondern eine ölige Lösung von Fischleberextrakten, die einen gewissen Vitamin D-Gehalt hat. Ob tatsächlich gerade die schwersten Schädigungen durch Überdosierung des Vogans, die auch von uns beobachteten Knochenveränderungen mit mehrfachen Spontanfrakturen nach den Untersuchungen von *Bomskov* und *Sievers* dem Vitamin D-Gehalt des Vogans (Hyperphosphatämie) zuzuschreiben sind, muß offen bleiben, da nach *Strauß* die Knochenveränderungen mehr dem Bild der Osteogenesis imperfecta entsprechen. Auch ist ein Zusammenhang des Vitamins D mit der Blutbildung nicht bekannt. Die Anämie als Komplikation der Rachitis ist umstritten. *Klotz* (Handbuch der Inneren Medizin) stellte fest, daß die Rachitis „auch in den schwersten Formen keine nennenswerte Anämie zu machen braucht". Jedenfalls erscheint hiernach die Prüfung der Wirkung eines reinen Vitamins A ohne D-Beimengung erforderlich (s. *v. Drigalski*).

Unter der Voraussetzung, daß keine weiteren Beimengungen in dem Vogan enthalten sind, denen ein Einfluß auf die Blutbildung zukommt, sind die folgenden Möglichkeiten einer direkten und indirekten Wirkung des Vitamins A als Hauptbestandteil des Vogans in Betracht zu ziehen:

Als erstes kommt eine direkte toxische Wirkung der hohen Vitamin A-Dosen auf das Knochenmark in Frage. Mit der Annahme derselben ist jedoch nicht viel gewonnen, da damit noch nichts Näheres über den Wirkungsmechanismus des Vitamins ausgesagt ist. Auch die bisher vorliegenden Arbeiten geben keinen Anhalt dafür.

Hoff u. *Jeddeloh* zogen auf Grund der Feststellung von *Rossi* einer angeblichen günstigen Wirkung des Vitamins A bei therapeutischer Dosierung den Schluß, daß bei Überdosierung im Sinne des *Arndt-Schultz*schen Gesetzes eine Umkehr der Wirkung zur Funktionsstörung hin stattfindet. Jedoch sind die Untersuchungen von *Rossi* weder methodisch noch in ihren Folgerungen überzeugend. Der Hb.-Anstieg, der mit einem französischen Vitamin A-Präparat gefütterten Versuchstiere unterscheidet sich bei *Rossi* nicht eindeutig von derjenigen des (einzigen) Kontrolltieres und liegt außerdem bei 120tägiger Versuchsdauer sowieso im Bereich des physiologischen Hb.-Anstiegs der wachsenden Tiere.

Bell-Gregory und *Drummond* fanden toxische Wirkungen von Lebertran auf Ratten und stellten durch Versuche mit dem unverseifbaren Anteil des Lebertrans sowie „Stoffen, die bis zu 80% Vitamin A" enthielten, fest, daß die toxischen Wirkungen des Lebertrans nicht auf das Vitamin A zurückzuführen sind.

Als mittelbare Wirkung des Vitamins A, die zu Anämie führen könnte, kommen zunächst die bei den Vogantieren beobachteten Durchfälle in Betracht, welche Resorptionsstörungen zur Folge haben können. Eine Störung der Eisenresorption würde die besondere Art der festgestellten Anämie erklären können. Auch die festgestellte Reifungsstörung, die nur in einem Ausbleiben der Hb-Einlagerung besteht, während die übrige Ausbildung der Knochenmarkszellen keine Störungen zeigt, deutet auf einen Eisenmangel als Ursache hin, soweit nicht im Sinne des erwähnten Circulus vitiosus die Hyperplasie dafür als primär in Betracht kommt.

Neben der Resorption des Eisens kann auch die Resorption der übrigen Vitamine durch die Durchfälle gestört sein. Bezüglich der etwaigen Folgen muß dasselbe gelten, was zu der indirekten Wirkung des Vitamins A durch Vitamin-Antagonismus noch zu sagen ist:

Eine Störung der B_2-Resorption oder des B_2-Stoffwechsels durch antagonistische Vitamin A-Wirkung läßt sich hier ausschließen, da die Anämie bei B_2-Mangel eine makrocytäre hypoplastische ist. Zur Annahme einer C-Avitaminose als Ursache der Anämie, bedingt durch Zerstörung des Vitamins C durch das Vitamin A, wie sie *Lotze* beschreibt, besteht kein Anlaß, da die entsprechenden Symptome einer C-Avitaminose nicht beobachtet wurden.

Die Frage nach der letzten Ursache der Anämie muß somit offen bleiben. Weitere Untersuchungen mit einem reinen Vitamin A-Präparat dürften auch hierin einen Fortschritt bringen.

Zusammenfassung.

1. Die Untersuchungen galten der Feststellung der Art der Anämie, die nach Vogan (Vitamin A-Überdosierung) bei Ratten auftreten soll.